Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Die Wirkung von ACTH, Cortison und Stress-Situationen auf das Hämo- und Myelogramm der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

1965

vorgelegt von

Johann Rausch

aus Majos (Ungarn)

8197

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Walther Graumann

DIE WIRKUNG VON ACTH, CORTISON UND STRESS-SITUATIONEN AUF DAS HÄMO- UND MYELOGRAMM DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
J o h a n n R a u s c h
aus Majos(Ungarn)

Dekan : Professor Dr.W.Schulte
1.Berichterstatter : Dozent Dr.Chr.Jerusalem
2.Berichterstatter : Professor Dr.W.Graumann

M e i n e n E l t e r n

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. MATERIAL und METHODE 4

III. ERGEBNISSE

A. Blutbild und Knochenmark normaler Ratten 6

B. Peripheres Blutbild nach ACTH- und Cortisongaben sowie bei stress- Situationen

Ein- oder mehrmalige ACTH- Injektion und Blutentnahme nach 1/2, 1, 2, 4 1/2 und 7 Stunden 11

Einmalige ACTH- Injektion und Blutentnahme nach 1, 2, 3, 4 1/2 und 7 Stunden 14

Intraperitoneale Injektion von physiologischer Kochsalzlösung 15

Intraperitoneale Injektion von Dexamethason - einmalig 15

Subkutane Injektion von Dexamethason - mehrmalig 18

C. Zur Signifikanz der Änderungen des peripheren Blutbildes 2o

D. Reaktionen des Knochenmarks 22

Nach wiederholter ACTH- Injektion 23

Nach Dexamethason 25

E. Zur Signifikanz der Änderungen im Myelogramm 28

IV. DISKUSSION 29

V. ZUSAMMENFASSUNG 38

VI. LITERATURVERZEICHNIS 41

I. E I N L E I T U N G

Durch Reize, die außerhalb normaler Lebensabläufe auftreten, wird der Organismus zu bestimmten Anpassungsreaktionen genötigt. Das Ausmaß solcher Reaktionen ist dabei in gewissem Umfang von der Intensität des einwirkenden Ereignisses abhängig (HOFF [35], SELYE [48]). Da Adaptationserscheinungen größtenteils zunächst unspezifisch sind, scheint es gleichgültig, ob der Reiz über den Körper (Verletzung, Blutung, Infektion), funktionell (etwa als Durst und Hunger) oder psychisch (Erregung,Angst, Schreck) einwirkt.
Die quantitative und qualitative Steuerung der Anpassungsreaktionen erfolgt teils durch nervöse Impulse, teils durch humorale Wirkstoffe. Unter den humoralen Reglersubstanzen beanspruchen die Hormone der Nebennierenrinde besonderes Interesse, weil ihre Wirkung an Veränderungen des peripheren Blutbildes erkenntlich ist, die besonders neutrophile und eosinophile Granulocyten, sowie Lymphocyten und polychromatische Erythrocyten betreffen.

Einen ersten Hinweis auf eine Beeinflussung des Blutbildes durch die Nebenniere ergaben die Untersuchungen von BORCHARD [9] und BARTA [4]. Die Autoren fanden, daß die auf pharmakologische und nervale Reize gewöhnlich eintretende Leukocytose bei adrenalektomierten Tieren ausblieb. Nach BEER und BEDACHT [6] sollen adrenalektomierte Tiere auf Reize genauso wie normale Tiere reagieren, wenn man sie mit täglichen Injektionen von Desoxycorticosteronacetat (Doca) am Leben erhält. Sie vermuteten, daß dieser Wirkstoff für die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks notwendig ist. Beide Untersucher stellten jedoch, ebenso wie BARTA [4] oder BEER [5] fest, daß einige Zeit nach dem Eingriff das Knochenmark auch ohne Substitution mit Doca auf Pyrifer, Adrenalin und nervale Reize reagieren kann - wenn auch schwächer. Der Wirkstoff, der die nerval ausgelöste Leukocytose verursacht, konnte also nicht aus der Nebenniere stammen.

Als Reaktion auf Cortison oder ACTH wird im peripheren Blut stets eine Vermehrung von neutrophilen Granulocyten gefunden (DOUGHERTY und WHITE [14], HILLS u.a. [34], ASLING u.a. [2]). Die Wirkung auf das Knochenmark wird dagegen verschieden beurteilt. Teilweise finden die Untersucher eine Vermehrung aller Vorstufen und eine Verschiebung des Verhältnisses roter / weisser Vorstufen zugunsten der letzteren (QUITTNER u.a. [44]). Im Tierversuch fand GORDON [27] eine Rechtsverschiebung der neutrophilen Vorstufen. Andere Beobachter sahen teils keine signifikante Änderung der Granulopoese nach Cortison oder ACTH (ESSELIER und WAGNER [19]), teils bei Tierversuchen aber wieder eine deutliche Hemmung des Marks, wenn hohe Dosen ACTH appliziert wurden (BAKER und INGLE [3]).

Deutliche Reaktionen finden sich bei den eosinophilen Granulocyten. Sie sind als spezifischer Effekt der 11-Oxycorticosteroide anzusehen (NELSON [7]). Ein Abfall der Eosinophilen im Blut unter Cortison wurde bei Ratten von SPEIRS und MEYER [47] und bei Mäusen von HALBERG [31] beobachtet. Eine Verminderung der Eosinophilen unter ACTH beobachteten bei Ratten ASLING [2] und WESTPHAL [56]. Das regelmäßig auftretende Phänomen des Eosinophilensturzes wurde deshalb zum sog. THORN- Test [51] ausgebaut. Die geringste Zahl eosinophiler Zellen findet sich etwa 4 Stunden nach der Injektion (HILLS u.a. [34]). Der Verminderung der Zellzahl im Blut läuft parallel ein Anstieg des 11-Oxycorticosteroidspiegels im Plasma (GEMZELL und FRANKSON [24]). Wie sich die eosinophilen Zellen und ihre Vorstufen im Mark verhalten wird dagegen unterschiedlich beurteilt. Viele Untersucher finden nach Corticoiden und ACTH keine Änderung oder sogar eine Vermehrung der Eosinophilen im Mark (FINCH [21], QUITTNER [44], GROSS und SIECKE [28], ESSELIER und WAGNER [19]). Von anderen wird auch ein allerdings geringer Abfall im Mark nach Cortison (GORDON [26]) und ACTH (GOLDMAN u.a. [25]) angegeben.

Gleichfalls mit einem Abfall im peripheren Blut reagieren die Lymphocyten.(HILLS [34], QUITTNER [44], LARIZZA [39]).

DOUGHERTY und WHITE [13] stellten fest, daß die Zahl der Lymphocyten in umgekehrtem Verhältnis zur Aktivität der Nebennierenrinde steht. Gleichzeitig mit dem Lymphocytenabfall fand sich ein Anstieg der Globuline im Serum [15]. LANGENDORFF und TONUTTI [38] untersuchten, in welchem Umfang die lymphopenischen Erscheinungen mit einer intakten Nebennierenrindenfunktion zusammenhängen. Durch Kältereize versetzten sie die Nebennierenrinde in erhöhte Tätigkeit. Sie fanden, daß mit Beginn des Kältereizes die Lymphocyten im peripheren Blut absanken. Der Tiefpunkt war - mit 50% des Ausgangswertes - nach 4 Stunden erreicht. Bei adrenalektomierten Tieren blieb jedoch der Lymphocytenabfall aus. Diese Angaben decken sich mit denen von DOUGHERTY und WHITE [16], die nachweisen konnten, daß weder ein stress noch die Injektion von ACTH bei adrenalektomierten Tieren eine Lymphopenie bewirken kann. Auch SELYE [48] war zum gleichen Ergebnis gekommen.
Beobachtungen über das Verhalten der Monocyten liegen von NETTER [42] und TOMPKINS [52] vor.Sie registrierten einen Abfall nach Injektion von Nebennierenrinden-Extrakt.

Das rote Blutbild soll nach Gaben von Glucocorticoiden peripher mit einer Reticulocytose reagieren (FINCH [21], PILIERO u.a. [43]). Im Knochenmark wird dabei eine vermehrte Erythropoese mit beschleunigter Ausreifung der Erythroblasten beschrieben (LARIZZA [39]).

II. MATERIAL und METHODE

Als Versuchstiere dienten 65 männliche weiße Ratten aus einheitlicher Zucht mit einem Körpergewicht (KG) zwischen 130 und 285 g. Weibliche Tiere wurden nicht verwendet, da sie zyklusbedingte Leukopenien aufweisen sollen [20]. Die Tiere wurden bei konstanter Temperatur von 23°C gehalten und mit fertigem Standardfutter ernährt. Trinkwasser ad libitum.
Um Fehlerquellen durch einen asynchronen Tagesrhytmus auszuschalten (ASCHOFF [1], HAUS und HALBERG [32]), wurde einmal der Stall zwischen 7 Uhr und 19 Uhr künstlich beleuchtet und außerdem wurden Injektionen und Blutentnahmen möglichst immer zur gleichen Tageszeit durchgeführt.
Sämtliche Injektionen und Blutentnahmen wurden in leichter Äthernarkose durchgeführt, weil eine unkontrollierbare Einwirkung auf das Blutbild durch Schmerz und Erregung zu befürchten war. Blut wurde mittels kleinem Längsschnitt aus einer Schwanzvene entnommen.
Da sich ferner bei einigen Tieren, die mehrmals vor dem eigentlichen Versuchsbeginn kontrolliert worden waren, gelegentlich eine Leukocytose unbekannter Genese zeigte, wurde sämtlichen Ratten 1 bis 2 Tage vor Versuchsbeginn eine Blutprobe entnommen, und es wurden dann nur solche Tiere verwendet, die ein konstantes Blutbild aufwiesen.
Das Aufziehen des Blutes in die Leukocytenpipette und das Nachziehen der Verdünnungsflüssigkeit mußten sehr rasch hintereinander erfolgen, denn wenn der ganze Vorgang vom Austreten des Blutstropfens bis zum Schütteln der Pipette länger als 4 Sekunden dauerte, war durch die schnell eintretende Bildung von Gerinnseln keine genaue Auszählung mehr möglich.
Knochenmark wurde nach der Tötung des Tieres aus dem Femur entnommen.
Bei jeder Blutentnahme wurde die Gesamtzahl der Leukocyten, das weiße Differentialblutbild und die Zahl der polychromatischen Erythrocyten bestimmt.

Die Blut- und Markausstriche wurden nach Lufttrocknung fünf Minuten in absolutem Methylalkohol fixiert und dann nach Pappenheim gefärbt. Für das Differentialblutbild wurden mindestens 2oo weiße Zellen , für die polychromatischen Erythrocyten 1ooo rote Zellen ausgezählt. Um die Übersichtlichkeit der Ergebnisse zu fördern, sind die auftretenden Schwankungen in Prozentwerten der Normwerte angegeben.
Die Auszählung des Knochenmarks erfolgte mit Hilfe des von BOCK [8] angegebenen Hämomyelogramms. Um ein dynamisches Bild von Reifungsvorgängen im Knochenmark zu gewinnen, wurden die von BOCK vorgeschlagenen Reifungszahlen ermittelt.
Statistische Berechnungen erfolgten nach den Angaben und Tabellen von KOLLER.

Zur Kontrolle auf latente Infektion mit Bartonellen, die erhebliche Veränderungen des Blutbildes bewirken können, wurden zwei Tiere splenektomiert. 3 und 6 Tage nach der Operation fand sich weder ein Anstieg der polychromatischen Erythrocyten, wie er als Folge einer stärkeren Hämolyse zu erwarten gewesen wäre, noch konnten wir den Erreger selbst nachweisen. Bei Kontrollen am 35.Tag nach der Operation waren die Tiere wohlauf und keineswegs anämisch.

Die Reaktionen des peripheren Blutbildes und des Knochenmarks wurden in 7 Versuchsanordnungen geprüft. Bei den Versuchen I bis III erhielten die Tiere geringe Dosen ACTH intraperitoneal injiziert. Die Dosierung wurde absichtlich niedrig gewählt, um morphokinetische Wirkungen auszuschalten. Beim IV. und V. Versuch wurden die Reaktionen auf intraperitoneale Kochsalzinjektion sowie auf die alleinige Äthernarkose überprüft. Die Tiere der VI. und VII. Gruppe erhielten Dexamethason intraperitoneal (i.p.) oder intramuskulär (i.m.).
Eine genaue Beschreibung der einzelnen Versuchsanordnungen erfolgt vor der Besprechung der jeweiligen Ergebnisse.

III. E R G E B N I S S E

A. Blutbild und Knochenmark normaler Ratten.

Bei der weißen Laboratoriumsratte unterscheiden sich die Zellen des peripheren Blutes und des Knochenmarks sowohl morphologisch als auch quantitativ in verschiedener Hinsicht von denen des Menschen.
Im Blutbild unterscheidet man folgende Zellen :

Neutrophile Stabkernige. Der Kern bildet einen geschlossenen Ring (Lochkern). Je breiter der Ring ist, desto jünger ist die Zelle.
Neutrophile Segmentkernige. Mit zunehmender Reife wird der Ring schmäler und dazu treten 2 bis 4 Segmente auf. Nur bei älteren Zellen bricht der Ring ganz auf.
Eosinophile Granulocyten. Der Kern ist meist ringförmig und ohne tiefere Einkerbungen. Die Granula liegen sehr dicht und färben sich leuchtend rot.
Basophile Granulocyten. Die basophilen Granula sind offenbar leicht wasserlöslich. Sie lassen sich nur dann mit Sicherheit darstellen, wenn der Ausstrich zuvor mit Methylalkohol fixiert wurde.
Monocyten. Diese Zellen weisen den größten Formenreichtum auf. Von großen Lymphocyten mit schmalen Kerneinschnitten bis zur typischen Lehrbuchform der Monocyten finden sich alle Übergänge. Da die Herkunft der verschiedenen Zwischenformen noch nicht eindeutig gesichert erscheint, wurden nur typische Zellen mit wenigstens einer deutlichen Kernbucht und hellgrauem Plasma bei der Zählung berücksichtigt.
Lymphocyten. Auch diese Zellgruppe ist sehr uneinheitlich. Zunächst lassen sich kleine (Durchmesser 8 bis 9 μ) und große Zellen (Durchmesser 12 μ) unterscheiden. Einheitlich runde Kerne haben nur kleine Lymphocyten und von den großen nur solche, die ein tief blaues Plasma aufweisen. Die anderen

großen Lymphocyten besitzen fast ausnahmslos so polymorphe Kerne - Einschnürungen, Einkerbungen oder auch Durchschnürungen -, daß es oft schwer ist, sie von Monocyten zu unterscheiden. Das Plasma kann bei beiden Gruppen tief blau oder auch sehr hell gefärbt sein. Vereinzelt finden sich feine Azurgranula im Plasma. Wegen der großen Formvariabilität wurde bei den vorliegenden Untersuchungen nur zwischen kleinen und großen Lymphocyten unterschieden.

Retikulocyten. Diese jungen Erythrocyten sind bei der Färbung nach PAPPENHEIM auf Grund ihrer Polychromasie und ihres meist größeren Durchmessers leicht von reifen Erythrocyten zu unterscheiden. Da bei vergleichenden Auszählungen von 1o nach PAPPENHEIM und 1o vital mit Brilliantkresylviolett gefärbten Ausstrichen - bei Zählung von jeweils 1 ooo Zellen pro Präparat - keine signifikanten Differenzen nachweisbar waren, wurden nur die panoptisch gefärbten Präparate ausgewertet.

Für die Gesamtzahl der Leukocyten und deren prozentuale Verteilung im Differentialblutbild sowie für die Zahl der polychromatischen Erythrocyten finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben (Tabelle 1). Auch bei den zur vorliegenden Untersuchung verwendeten Tieren zeigten sich stärkere Differenzen, die besonders zwischen jüngeren und älteren Tieren zu beobachten sind (Tabelle 2).
Die Unterschiede betreffen besonders die Gesamtzahl der weißen Blutzellen, die bei älteren Tieren durchschnittlich um 64,8% höher liegt. Während der Prozentsatz der Neutrophilen und der der gesamten Lymphocyten in beiden Gruppen annähernd gleich ist, haben ältere Tiere durchschnittlich wesentlich mehr große, dafür aber weniger kleine Lymphocyten, ferner mehr eosinophile Granulocyten, jedoch weniger Monocyten. Gegenüber den Angaben in der Literatur (Tabelle 1) wurden bei den vorliegenden Untersuchungen auch durchschnittlich weniger polychromatische Erythrocyten gefunden.

	n	Gesamt-leukocyt. (in Tausend)	Granulocyten			Lympho-cyten %	Mono-cyten %	Reticulo-cyten ‰ = Polychromat.
			Neutrophile %	Eosinophile %	Basophile %			
TAYLOR 1916	18	12–30 (19)	50	1	—	44	2–14	—
KLIENEBERGER 1927	21	5,8–29,8 (15)	9–42	0–7,5	—	54–87	0–2	55
WOENCKHAUS 1927	?	?	17,3	1	—	78,5	1,9	50
FARRIS UND GRIFFITH 1949	110	6–18 (9)	8–39	0–4	—	55–96	0–3	—
WIRTH 1950	?	5–25	14–40	1–4	0,1	50–77	1,5–5	—
BÜCHERL u. SCHWAB 1951	56	12,2 ± 0,79	25,0	3	—	72,0	—	—
ALBRITTON 1955	?	5–25	9–34	0–6	0–1,5	65–84	0–5	6–49 (29)
SCHERMER 1958	30	6–25,6	18–36	1–4	—	62–75	1–6	20–50
	—	—	—	—	—	—	—	JUNGE TIERE 100–200
SIEBERG 1961	5	?	21–27	2–7	—	64–77	1–5	—
SEYFARTH	—	—	—	—	—	—	—	30–50
FLAUM	—	—	—	—	—	—	—	50

n = Zahl der untersuchten Tiere

Tab. 1 :

Gesamtzahl der weißen Blutzellen, Differentialblutbild und Zahl der polychromatischen Erythrocyten bei weißen Laboratoriumsratten.

	ÄLTERE TIERE (180 – 285g)		JÜNGERE TIERE (130 – 180g)	
	relativ %	absolut (in Tausend)	relativ %	absolut (in Tausend)
Gesamtleukocyten		20,1 ± 0,8		12,2 ± 0,63
Neutrophile	17,5 ± 1,31		18,7 ± 1,25	
Lymphocyten gesamt	79,7 ± 1,65		79,1 ± 1,36	
groß	18,5 ± 1,69		11,8 ± 1,02	
klein	61,2 ± 0,72		67,3 ± 1,74	
Eosinophile	1,7 ± 0,74		0,5 ± 0,12	
Monocyten	0,9 ± 0,12		1,6 ± 0,21	
Retikulocyten	13‰ ± 0,72		27‰ ± 1,4	

Tab. 2 :

Gesamtzahl der weißen Blutzellen und Differentialblutbild bei jüngeren und älteren Laboratoriumsratten.

	Durchschnittliche Werte % (Literatur nach Schermer)	Eigene Befunde
Myeloblasten	1,31(0,42 – 2,5)	0,3
Promyelocyten	3,43(2,31 – 4)	4,6
Myelocyten	14,59(2,78-23)	14,0
Metamyelocyten	10,0 (4 – 21)	5,3
Stabkernige (neutrophile)	23,6 (16,93 – 37)	27,1
Segmentkernige (neutrophile)		
Eosinophile	10,41 (8-11,75)	12,7
Proerythroblasten Erythroblasten Normoblasten	30,5 (12–36,51)	34,0 { 0,7 20,9 12,4
Granulopoetische Reifungszahl		Rgr: 238
Erythropoetische Reifungszahl		Rery: 153

Tab. 3 :

Normales Myelogramm normaler Laboratoriumsratten.

Im Knochenmark weisen die Zellen der erythropoetischen Reihe keine morphologischen Besonderheiten auf. Dagegen unterscheiden sich die Vorstufen der Granulocyten besonders hinsichtlich ihrer Kernform von denen des Menschen.
Während der Promyelocyt meist noch einen homogenen Kern besitzt, haben bereits jüngere Myelocyten zentral ein kleines Loch. Mit zunehmender Reifung wird das Loch größer und der Kernring schmäler (Metamyelocyt), bis die dünne Ringform des Stabkernigen erreicht ist.
Die Vorstufen der Eosinophilen verhalten sich hinsichtlich ihrer Kernform gleich. Die Granula färben sich leuchtend rot.

Echte basophile Granulocyten sind im Knochenmark der Ratte sehr selten anzutreffen. Häufiger kommen mononukleäre Zellen mit unsegmentierten Kernen vor, deren Plasma sich blauschwarz anfärbt. Offenbar liegen hier basophile Granula so dicht gepackt, daß sie nur an den zipflig ausgezogenen Enden der vielfach spindelförmigen Zellen zu identifizieren sind. Nach SCHERMER [47] soll es sich hierbei um Gewebsbasophile (Mastzellen) handeln.

Retikulumzellen sind dagegen sehr zahlreich. Einzelne besitzen gelegentlich gleichfalls Lochkerne.

Die prozentuale Zusammensetzung der verschiedenen Knochenmarkszellen unterliegt gleichfalls relativ großen Schwankungen, wie die Tabelle 3 zeigt.

B. Peripheres Blutbild nach ACTH- und Cortisongaben sowie bei stress- Situationen.

Versuchsreihe I :

35 Tiere erhielten je 4,o IE ACTH/kg (Depot-Acethropan^{R} Hoechst) intraperitoneal (i.p.). Die Kontrolle des Blutbildes erfolgte bei durchschnittlich 6 Tieren nach 1/2, 1, 2, 4 1/2 und 7 Stunden nach der Injektion (p.inj.).
Zu den angegebenen Zeitpunkten wurden zudem diese Tiere zur Gewinnung des Knochenmarks getötet. Jedes Tier wurde somit nur einmal kontrolliert.
Die Tabelle 4 gibt die Mittelwerte aller erhaltenen Ergebnisse wieder.

Eosinophile Granulocyten.
Nach einem anfänglichen Abfall nach 1/2 Stunde finden sich nach 1 Stunde durchschnittlich 12 % mehr Eosinophile als bei Versuchsbeginn. Nach 2 Stunden ist ihre Zahl jedoch auf 6o % des Ausgangswertes und nach 4 1/2 Stunden auf ihren Tiefstwert mit 28 % abgefallen, um nach 7 Stunden wieder auf 85 % anzusteigen.

Neutrophile Granulocyten.
Anfangs verhalten sie sich prinzipiell ebenso wie die Eosinophilen. Nur fallen sie nach 2 Stunden nicht so stark ab. Nach diesem Zeitpunkt verläuft ihre Kurve gegensinnig. Nach 4 1/2 Stunden liegt ihre Zahl 54 % über der Norm und nach 7 1/2 Stunden ist immer noch eine deutliche Vermehrung festzustellen.

Kleine Lymphocyten.
Sie zeigen nach 1/2 Stunde noch keine zahlenmäßige Änderung. Nach 1 Stunde sind sie um 1o % verringert, nach 2 Stunden haben sie ihren Tiefstwert von 55 % vom Ausgangswert erreicht.

Große Lymphocyten.
Sofort nach der Injektion vermindert sich ihre Zahl deutlich und der Tiefstwert ist ebenfalls nach 2 Stunden erreicht.

Nach einem kurzfristigen Zwischenanstieg nach 4 1/2 Stunden sinken sie abermals geringfügig ab.

Monocyten.
Auch sie sind schon nach 1/2 Stunde deutlich vermindert. Der weitere Abfall erfolgt jedoch langsamer, mit einer - vermutlich zufallsbedingten - geringfügigen Erholung nach 1 Stunde. Der tiefste Wert wird nach 2 Stunden erreicht. Nach der 4. Stunde erfolgt ein schneller Anstieg fast bis zum Normalwert.

Retikulocyten.
Nach 1/2 Stunde sind durchschnittlich 12 % mehr Retikulocyten vorhanden als normal, nach 2 Stunden dagegen 18 % weniger. Ein deutlicher Anstieg ist nach 7 Stunden mit 28 % über der Norm zu verzeichnen.

Die hier aufgezeigten Ergebnisse sind Durchschnittswerte aus verschiedenen Einzelmessungen. Bei der Auswertung zeigten sich aber gewisse Abweichungen von der mittleren Reaktionsweise besonders dann, wenn die Tiere nicht einmalig - und zwar erst am Ende der gewählten Versuchszeit - kontrolliert wurden, sondern durch fortlaufende Blutentnahmen beunruhigt worden sind.
Es ergab sich somit der Verdacht, daß einmal die Art der gewählten Zeitintervalle, zum anderen die Blutentnahme selbst nicht ohne Einfluß auf das periphere Blutbild sind.

Diese Einflüsse sollten durch die zwei folgenden Versuchsreihen untersucht werden.

t (Stunden)	0	$\frac{1}{2}$	1	2	4-5	7
Neutrophile Granulocyten	100	89	120	94	154	136
Eosinophile Granulocyten	100	86	112	60	28	87
Monocyten	100	64	70	45	55	92
Kleine Lymphocyten	100	101	91	55	75	84
Große Lymphocyten	100	76	64	37	53	40
Retikulocyten	100	112	96	82	100	128

Tab. 4 :

Veränderungen des Differentialblutbildes in Prozenten des Ausgangswertes nach Injektion von 4,o mg ACTH/kg. Einmalige Kontrolle jedes Tieres.

t (Stunden)	0	1	2	3	4	$5\frac{1}{2}$	$7\frac{1}{2}$
Neutrophile Granulocyten	100	112	92	63	61	110	95
Eosinophile Granulocyten	100	119	48	30	16	21	33
Monocyten	100	59	61	44	73	71	59
Kleine Lymphocyten	100	104	68	61	55	54	47
Große Lymphocyten	100	54	34	41	41	19	44
Retikulocyten	100	136	154	100	91	73	100

Tab. 5 :

Veränderungen des Differentialblutbildes in Prozenten des Ausgangswertes nach Injektion von 4,o mg ACTH/kg. Fortlaufende Kontrolle aller Tiere.

Versuchsreihe II :

Die Tiere erhielten 4,o IE ACTH/kg intraperitoneal. Fortlaufende Blutkontrollen zu den im Versuch I angegebenen Zeiten, jedoch nicht nach 1/2 Stunde, aber zusätzlich nach 3 Stunden und 5 1/2 Stunden nach der Injektion. Jedes Tier wurde somit 7 mal innerhalb von 7 Stunden kontrolliert.
Die Tabelle 5 gibt die Sammelergebnisse von zwei Tieren wieder.

Obgleich die Kurven eine ähnliche Form aufweisen, unterscheiden sie sich von denen der vorherigen Anordnung in mehreren Merkmalen.Wegen des fehlenden 1/2- Stundenwertes ist einmal der anfängliche Abfall der Eosinophilen und Neutrophilen nicht verzeichnet. Dann erreichen verschiedene Zellgruppen erst später ihr Minimum (Neutrophile, Lymphocyten, Monocyten). Die überschießende Reaktion bei den Neutrophilen und Retikulocyten fehlt. Deren 7 1/2- Stundenwerte liegen deutlich tiefer. Das anfänglich gleichsinnige und später gegensinnige Verhalten der Eosinophilen und Neutrophilen ist ebenfalls vorhanden. -

Da das ACTH- Molekül bekanntlich sehr kurzlebig ist, und es zudem bei intraperitonealer Injektion rasch resorbiert wird, scheint die bei diesem Versuch gefundene protrahierte Auswirkung auf das Blutbild vorwiegend auf Grund der Beunruhigung durch die Blutentnahmen nach 3 bzw. 5 1/2 Stunden entstanden zu sein.

Es wurden deshalb in zwei Sonderversuchen die Reaktionen nach intraperitonealer Kochsalzinjektion (isotonisch) und ferner nach lediglicher Äthernarkose überprüft.

Da beide Versuchsgruppen keine wesentlichen Unterschiede aufweisen, ist in der Tabelle 6 deren Sammelergebnis wiedergegeben.

Versuchsreihe III :

Intraperitoneale Injektion von 1,o ml einer o,9 %igen Kochsalzlösung oder nur fortlaufende Blutkontrollen in Äthernarkose. Die Blutuntersuchungen wurden in den gleichen Zeitintervallen wie im Versuch I durchgeführt.
Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Abgesehen von zeitlich und quantitativ etwas verschobenen Depressions- bzw. Maximalwerten zeigen sich gute Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der Versuchsgruppe II. Besonders auffällig ist auch hier der abermalige Abfall der neutrophilen Granulocyten und kleinen Lymphocyten und der fehlende Wiederanstieg der Eosinophilen nach 7 Stunden. -

Nachdem sich so gezeigt hatte, daß ebenso wie ACTH auch unspezifische kurzfristige Reize gleiche Wirkungen auf das periphere Blutbild haben können, sollten die Reaktionen eines langanhaltenden Einflusses von Cortison überprüft werden.

Versuchsreihe IV :

Insgesamt vierzehn Tiere erhielten einmalig je o,65 mg/kg Dexamethason (Fortecortin^{R} Merck) intraperitoneal. Je zwei Tiere wurden im Zeitraum zwischen 1/2 Stunde und 72 Stunden nach der Injektion kontrolliert und sofort anschließend zur Gewinnung des Knochenmarks getötet.

Da die Kristallsuspension trotz intraperitonealer Injektion längere Zeit zur Resorption benötigt, zeigen sich deutlich protrahierte und potenzierte Reaktionen des peripheren Blutbildes.
Diese sind in der Tabelle 7 wiedergegeben.

t (Stunden)	0	½	1	2	4 – 5	7
Neutrophile Granulocyten	100	88	134	89	116	92
Eosinophile Granulocyten	100	86	110	65	61	61
Monocyten	100	74	59	40	40	77
Kleine Lymphocyten	100	107	92	57	83	75
Große Lymphocyten	100	81	63	33	53	42
Reticulocyten	100	99	109	106	87	164

Tab. 6 :

Veränderungen des Differentialblutbildes in Prozenten des Ausgangswertes nach intraperitonealer Injektion von 1 ml, o,9% NaCl oder nach alleiniger Narkose.

t (Stunden)	0	½	1	2	4½	7	10	24	48	72
Neutrophile Granulocyten	100	83	100	97	42	66	53	225	146	58
Eosinophile Granulocyten	100	35	52	29	—	—	—	—	—	—
Monocyten	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kleine Lymphocyten	100	72	66	77	24	17	15	78	79	56
Große Lymphocyten	100	31	20	17	5	3	5	50	84	38
Retikulocyten	100	110	103	90	85	85	85	110	89	190

Tab. 7 :

Veränderungen des Differentialblutbildes in Prozenten des Ausgangswertes nach Injektion von o,65 mg/kg Cortison.

Auffällig ist einmal die bis zur Kontrolle nach 1o Stunden nach der Injektion anhaltende Depression der neutrophilen Granulocyten. Nach 24 Stunden findet sich dagegen ein erheblicher prozentualer Anstieg auf 225 % des Ausgangswertes, der auch nach 2 Tagen noch fast 15o % beträgt. Nach 3 Tagen sind dagegen subnormale Werte zu verzeichnen.
Die Eosinophilen sind nach 4 Stunden vollkommen verschwunden. Interessant ist der kleine Anstieg nach 1 Stunde, welcher dem bei den Versuchsgruppen I, II und III gefundenen Verhalten - nur auf prozentual tieferer Ebene - zu entsprechen scheint. Die Depression von der 4. Stunde ab ist anhaltend, selbst nach 3 Tagen sind noch keine Eosinophilen nachweisbar.

Auch bei den kleinen Lymphocyten zeigt sich hier ein starker Abfall erst nach 4Stunden. Sie verschwinden jedoch ebenso wie die großen Lymphocyten nicht vollständig. Nach 48 Stunden haben beide Zellarten ihren Ausgangswert nahezu wieder erreicht, sind aber bei der Kontrolle nach 72 Stunden abermals geringer vertreten.

Die Monocyten fehlen bereits nach 1/2 Stunde vollständig. Auch nach 72 Stunden nach der Injektion ist noch keine Zelle zu finden, die als typischer Monocyt angesprochen werden könnte. Wegen auftretender cytomorphologischer Veränderungen ist aber die Unterscheidung von den großen Lymphocyten außerordentlich erschwert.

Die Zahl der Retikulocyten liegt auch nach 48 Stunden noch im Bereich der normalen Variationsbreite. Erst der 72- Stunden-Wert ist mit 19o % deutlich erhöht.

Aus den Ergebnissen der Versuchsreihen I, II und IV ließ sich zunächst vermuten, daß die Retikulocytenkrise nicht unter, sondern nach dem Abklingen der ACTH- bzw. Cortisonwirkung einsetzt.

Hierüber sollte folgender Versuch Klärung bringen.

Versuchsreihe V :

6 Tiere erhielten am ersten, zweiten und vierten Tag grössere Mengen Dexamethason subkutan injiziert (Einzeldosis zwischen o,25 mg und 2,o mg). Bei dieser Applikation dauert die Resorption der Depot- Kristallsuspension sehr lange.

Wie die Tabelle 8 zeigt, steigen die Retikulocyten unter dem kontinuierlichen Einfluß des Cortisons stetig an und sind nach 4 Tagen um mehr als das zehnfache vermehrt.
Eine ähnliche prozentuale Verschiebung findet sich bei den neutrophilen Granulocyten. -

Diese Reaktionen können jedoch nicht dahingehend interpretiert werden, daß etwa das Cortison direkt eine Ausschwemmung oder die Neubildung roter Blutkörperchen bewirkt. Vielmehr zeigten alle Tiere frische blutende Magenulcera, auf die mit Sicherheit die abnorm starke Reaktion der Retikulocyten zurückzuführen ist. Ein Tier war am vierten Tag gestorben.

Im Gegensatz zu den bei den Versuchen I bis IV gefundenen sind die hier im letzten Versuch aufgetretenen Retikulocyten bezüglich ihres Volumens auch deutlich größer.

t (Stunden)	0	24	72	96
Neutrophile Granulocyten	7 %	80 %	93 %	96 %
Retikulocyten	13 %	25 %	66 %	160 %
Injektion	↑ 1 mg	↑ 0,5 mg	↑ 0,5 mg	

Tab. 8 :

Anzahl der neutrophilen Granulocyten und der Retikulocyten nach mehrmaliger subkutaner Injektion von Cortison. Prozentzahlen der absoluten Werte.

$M_{Diff.}$ (t)	$0-\frac{1}{2}$ h	$\frac{1}{2}-1$h	1-2h	$2-4\frac{1}{2}$h	$4\frac{1}{2}-7$h
Eosinophile	+	+	+++	-	-
Neutrophile	-	+	-	+++	-
kleine Lymphocyten	-	-	+++	-	-
große Lymphocyten	++	-	+++	+	-
Monocyten	+++	-	+	-	-

-=p>0,01 ; +=p<0,01 ; ++ =p<0,002; +++ =p<0,001

Tab. 9 :

Signifikanz der Änderungen des peripheren Blutbildes.

C. Zur Signifikanz der Änderungen des peripheren Blutbildes.

Wegen der individuellen Einzelstreuung (Tabelle 1 und 2) haben Signifikanzberechnungen nur dann einen Aussagewert, wenn die Veränderungen jeweils in Prozenten des Ausgangswertes ausgedrückt werden - entsprechend den Angaben der Tabellen 4 bis 7.
Aus der Tabelle 9 ist zu entnehmen, daß die 1/2- Stunden-Depression sowie der kurzfristige Wiederanstieg des 1- Stundenwertes der Eosinophilen einfach positiv zu bewerten ist. Die Wahrscheinlichkeit der initialen Eosinophilenschwankung wird noch dadurch unterstrichen, daß einesteils die höchste statistische Sicherheit mit dem Abfall zur zweiten Stunde erreicht wird, andererseits dagegen der 1/2- Stundenwert gegenüber dem nach 2 Stunden mit $p > o,o1$ unwahrscheinlich ist.

Bei den neutrophilen Granulocyten ist dagegen nur die anfängliche 1- Stunden- Zacke positiv. Erst der Anstieg nach 4 1/2 Stunden ist wieder hoch signifikant.

Der Abfall der kleinen Lymphocyten erreicht nur zwischen der ersten und zweiten Stunde - hier allerdings mit $p < o,oo1$ - die höchste Wahrscheinlichkeit.

Auch der initiale Abfall der großen Lymphocyten nach 1/2 Stunde ist ebenso sicher wie der Abfall von der ersten bis zur zweiten Stunde. Durch die fehlende Signifikanz der Veränderungen zwischen dem 1/2- Stundenwert und dem 1- Stundenwert scheint ein stop im Schwund dieser Zellen aufgezeigt zu werden.

Hoch signifikant ist die Vermehrung der Monocyten sofort nach der Injektion. Auch ihr schneller Wiederanstieg bis zur vierten Stunde ist wahrscheinlich.

Bei Signifikanzberechnungen für die Änderung der Retikulocytenwerte (nicht in die Tabelle aufgenommen) kommt man zu

sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Einesteils können bereits wenige Tiere - Kontrollen in Gruppen zu je fünf Ratten - die 7- Stunden- Retikulocytenkrise mit $p < 0{,}001$ hoch signifikant erscheinen lassen. Wiederholt man andererseits das Experiment einige Tage später - bei den gleichen oder noch nicht im Versuch gewesenen Tiergruppen - so läßt sich zum gleichen Zeitpunkt und mit der gleichen Wahrscheinlichkeit ein Abfall der Retikulocyten nachweisen. In den wiedergegebenen Sammelkurven bzw. Tabellen 1 bis 4 überwiegt zwar der erhöhte 7- Stundenwert, doch ließ sich für die Gesamtheit der Einzelergebnisse zu keinem Kontrollzeitpunkt eine statistische Signifikanz der Gesamtreaktion aufzeigen.

Es wurde deshalb versucht, aus den Reaktionen des Knochenmarks weitere Anhaltspunkte zu gewinnen.

D. Reaktionen des Knochenmarks nach ACTH und Cortison sowie bei stress- Situationen.

Wie beim Menschen (ROHR [46]) unterliegen auch die Werte für die Zellen der granulopoetischen und erythropoetischen Reihe im Knochenmark der Ratte starken individuellen Schwankungen. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor kommt insofern hinzu, als es nicht möglich ist, das Knochenmark eines einzelnen Tieres laufend zu kontrollieren. Denn jede operative Entnahme mit dem Zweck, das Tier weiterleben zu lassen, bedeutet ein zu großes Trauma, durch dessen reaktive Phase die Änderungen durch die geplante Versuchsanordnung völlig überdeckt würden. Man ist deshalb auf heterologe Vergleichswerte angewiesen.

Deshalb scheint es verständlich, daß die nach einmaliger ACTH- Injektion, nach Kochsalz- Injektion oder nach einer Beunruhigung durch ausschließliche Äthernarkose im Knochenmark gefundenen Werte praktisch alle im Bereich der Norm lagen.

Gewisse Schwankungen zeigten sich aber nach viermaliger ACTH- Injektion oder nach ein- oder mehrmaliger Cortisoninjektion.

Verhalten des Knochenmarks nach vierter ACTH- Injektion
(je 4,o IE ACTH/kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen).

Kontrollen von je 3 Tieren nach 1/2, 1, 2, 5 und 7 Stunden nach der letzten Injektion.

G r a n u l o p o e s e :

Die erhaltenen Werte sind in der Tabelle 1o wiedergegeben.

Auffällige Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit am besten an den Schwankungen der "granulopoetischen Reifungszahl" (R gr) erkenntlich sind, finden sich am Anfang und am Ende der Beobachtungszeit. Nach BOCK [8] wird diese Reifungszahl als Summe der einzelnen Produkte aus Reifungsindices und Relativzahlen errechnet. Einem unreifen Markbild entspricht eine große, einem reifen eine kleine Reifungszahl.

1/2 Stunde nach der Injektion ist die Reifungszahl leicht erhöht, weil die wenig differenzierten Vorstufen - auch die Promyelocyten - gegenüber den reiferen Vorstufen - Stabkernige und Segmentkernige - relativ vermehrt sind; ein Zustand, der auch als " Linksverschiebung " charakterisiert werden kann. Nach einer Stunde liegt die Reifungszahl etwas unterhalb der Norm, um danach wieder anzusteigen. Zwischen der 5. und 7. Stunde nach der Injektion sinkt sie aber wieder auf subnormale Werte ab. Wie aus der Tabelle 1o ersichtlich ist, beruht diese jetzige "Rechtsverschiebung" auf der prozentualen Anhäufung von Stabkernigen und Segmentkernigen im Mark.

Auch die Zahl der im Knochenmark differenzierbaren eosinophilen Zellen unterliegt gewissen Schwankungen. Abgesehen vom 1/2- Stundenwert liegen die Zahlen stets etwas über der Norm.

t (Stunden)	0	$\frac{1}{2}$	1	2	5	7
Promyelocyten	9,7	13,2	7,1	13,0	15,5	8,9
Myelocyten	20,8	19,2	17,2	20,5	18,8	14,9
Metamyelocyten	10,0	11,1	14,5	7,2	4,7	5,6
Stabkernige	14,9	14,6	19,0	12,6	14,2	17,6
Segmentkernige	44,2	41,8	42,2	45,6	46,9	54,3
Eosinophile	12,8	11,6	19,5	15,0	14,0	17,0
Granulopoetische Reifungszahl	238	247	227	245	243	205
Erythropoetische Reifungszahl	153	176	205	130	113	136
K_1	3,0	1,0	2,0	1,2	2,0	1,8
$K_{\frac{1}{2}}$	5,8	5,0	9,8	7,6	2,0	6,2
$K_{\frac{1}{4}}$	19,6	31,2	36,0	17,6	11,0	17,4
$K_{\frac{1}{8}}$	34,0	43,0	38,0	36,0	37,6	31,0
$K_{\frac{1}{16}}$	37,6	19,8	14,2	37,6	47,4	43,6

Tab. 1o :

Myelogramm (prozentuale Zusammensetzung) nach der vierten Injektion von ACTH.
Je 4,o IE/kg an vier aufeinanderfolgenden Tagen.

Erythropoese:

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1o wiedergegeben.

Besonders auf Grund der prozentualen Verminderung ausgereifter Normoblasten (K 1/16) steigt die "erythropoetische Reifungszahl" - die ebenso wie die "granulopoetische Reifungszahl" berechnet wird - bis eine Stunde nach der Injektion an und fällt dann innerhalb einer weiteren Stunde wieder steil ab. Das größte Ausmaß der Rechtsverschiebung wird fünf Stunden nach der Injektion beobachtet.

Verhalten des Knochenmarks nach Dexamethason
(einmalige Injektion von o,6 mg/kg i.p.).

Granulopoese:

Die erhaltenen Ergebnisse gibt Tabelle 11 wieder.

Entsprechend der quantitativ stärkeren Auswirkung auf das periphere Blutbild durch den länger anhaltenden Cortisoneinfluß (siehe Tabelle 7) finden sich auch stärkere Schwankungen der granulopoetischen Reifungszahl. Im Gegensatz zu dem oben erwähnten Verhalten (Tabelle 1o) ist jedoch nach 7 Stunden eine Linksverschiebung zu verzeichnen, der erst später eine zunehmende Rechtsverschiebung folgt. Die niedrigsten Werte der Reifungszahl werden erst nach 96 Stunden nach erfolgter Applikation gefunden. Ob es sich in diesem Fall um eine Wirkung des Cortisons selbst oder um die Folge einer aufgetretenen Ulcusblutung handelt, kann nicht eindeutig geklärt werden.
Erwähnenswert ist das Verhalten des Eosinophilen, von denen in der Tabelle 11 nur die reifen Vorstufen wiedergegeben sind. Obgleich im Blut etwa von der 4. Stunde ab keine Eosinophilen mehr nachweisbar sind, finden sich im Knochenmark keine signifikanten Schwankungen.

t(Stunden)	0	$\frac{1}{2}$	1	2	5	7	10	24	48	72	96
Granulopoetische Reifungszahl	238	261	219	244	245	286	258	225	201	207	134
Promyelocyten	9,7	14,0	10,0	6,5	10,2	20,0	13,5	11,2	7,5	8,8	3,5
Myelocyten	20,8	23,5	17,5	23,5	21,5	22,0	25,6	17,7	14,0	15,2	5,2
Metamyelocyten	10,0	9,5	12,0	13,5	13,8	12,7	9,0	8,0	7,2	7,5	1,5
Stabkernige	14,9	17,5	16,3	21,7	13,0	15,7	10,0	13,5	13,0	12,8	7,1
Segmentkernige	44,2	35,2	44,0	34,8	41,5	24,5	43,8	49,5	58,8	55,5	82,5
Eosinophile	6,5	4,0	6,0	4,0	5,5	6,0	5,0	8,5	5,5	5,5	0

Tab. 11 :

Myelogramm (prozentuale Zusammensetzung) der granulopoetischen Reihe nach Injektion von o,6 mg Dexamethason.

E r y t h r o p o e s e :

Da das Verhalten der roten Vorstufen bei diesem Versuch von dem in Tabelle 1o aufgezeigten Verhalten nicht wesentlich abweicht, kann auf die tabellarische Wiedergabe verzichtet werden. Überraschend ist jedoch, daß selbst bei Tieren mit blutenden Magenulcera gegenüber den ermittelten Werten von unbehandelten Tieren keine eindeutig interpretierbaren Unterschiede im Knochenmark nachweisbar sind (Tabelle 12). Die untersuchte Ratte (R 227) wies sogar eine Vermehrung unreifer Vorstufen auf.
Vermutlich sind hierbei zwei Faktoren ursächlich beteiligt. Einmal zeigen die Kontrollwerte bei unbehandelten Ratten bereits eine deutliche Rechtsverschiebung - die K 1/8- und K 1/16- Normoblasten sind zusammen mit 71,8 % wesentlich häufiger vertreten als im normalen Erythron -, die vielleicht auf eine kompensierte Bartonelleninfektion zurückgeführt werden könnte. Zum anderen ist bei kleinen Laboratoriumstieren das

	Norm	R_{227}
K_2	1,3	2,5
K_1	3,1	8,0
$K_{\frac{1}{2}}$	3,9	13,5
$K_{\frac{1}{4}}$	19,9	8,0
$K_{\frac{1}{8}}$	34,5	33,5
$K_{\frac{1}{16}}$	37,3	34,5

Tab. 12 :

Myelogramm (Erythropoese) bei normalen Ratten und bei einem Tier mit Blutungsanämie nach Cortison.

Knochenmark nicht der einzige Ort, wo rote Blutzellen gebildet werden. Auch in der Milz erwachsener Ratten und Mäuse findet sich immer etwa 1o % erythropoetisches Gewebe, das sich bei Bedarf außerordentlich ausweiten kann, wie KRETSCHMAR und JERUSALEM [37] bei der Plasmodium berghei- Infektion der Maus zeigen konnten.
Wenn auf Grund einer Bartonelleninfektion das Knochenmark bereits bei unbehandelten Ratten ausgelastet ist, ist zu erwarten, daß es selbst bei akutem Blutverlust (Ulcusblutung) keine deutlichen Reaktionen mehr zeigt.
Entsprechende Veränderungen wären eher bei den extramedullären Blutbildungsstätten zu erwarten. -

E. Zur Signifikanz der Änderungen im Myelogramm.

Auf Grund der breiten Einzelstreuung lassen sich die hier angeführten Änderungen in der prozentualen Zusammensetzung des Knochenmarks nicht mit der erforderlichen Sicherheit abgrenzen, aber weil bestimmte Schwankungen regelmäßig beobachtet werden können, soll versucht werden, sie in das Gesamtbild der Reaktionen mit einzubeziehen.

IV. D I S K U S S I O N

Nach allgemeiner Auffassung lassen sich Änderungen des peripheren Blutbildes, wie sie in den vorliegenden Versuchen aufgezeigt wurden, besonders durch Substanzen vom Cortisoltyp erzielen. Deren Ausschüttung aus der Nebennierenrinde ist von der Höhe des ACTH- Spiegels abhängig, wobei die Produktion des ACTH nach Art einer Rückkopplung direkt von der Menge des im Blut kreisenden Cortisols gesteuert wird. Ferner kann jedoch die ACTH- Produktion auch durch bestimmte Zwischenhirnzentren stimuliert werden, wobei der "corticotrophine releasing factor" (CRF) eingeschaltet sein soll. Die Produktion dieses Faktors kann ihrerseits wiederum durch nervale Impulse - etwa aus bestimmten Rindenfeldern (Nucleus amygdalae, Hippocampus) - sowie durch afferente vegetative Reize und durch die Formatio reticularis beeinflußt werden.
Wenn auch BEER [5] einerseits zeigen konnte, daß zwischen einem zentral einwirkenden Reiz und der Reaktion der blutbildenden Organe unbedingt humorale Wirkstoffe eingeschaltet sein müssen, sprechen die Befunde von BEER und BEDACHT [6] sowie von GRUBER und OBERNDÖRFER [29] wohl für den Einfluß des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems auf die normale Reaktionsbereitschaft des weißen Blutbildes, nicht aber auf die Auslösung etwa einer Leukocytenreaktion durch Pyrifer. Denn dieser Leukocytenanstieg nach Pyriferinjektion blieb aus, wenn die Nn. splanchnici durchschnitten waren.
Somit scheint das periphere Blutbild besonders auch vom vegetativen Nevensystem aus beeinflußbar zu sein.

Nach HOFF [35] kommt es im Rahmen und als Folge einer erhöhten Leistungsanforderung zu einer in der Regel zweiphasischen Reaktion des vegetativen Systems. Erstens zu einer sympathikotonen Phase mit ergotroper Ausrichtung sämt-

licher vegetativer Funktionen, die nach W.R. HESS [33] im Zwischenhirn koordiniert sind. Das Blutbild ist hier durch Leukocytose, relative und absolute Lymphopenie und Eosinopenie gekennzeichnet. Im Knochenmark findet sich wegen der Ausschwemmung von reifen Granulocyten eine scheinbare Linksverschiebung. Auch Erythrocyten werden vermehrt ausgeschwemmt, was zu einem Anstieg der Retikulocyten im Blut führt.
Die zweite, sich dem Kompensationsprinzip anschließende vagotone Erholungsphase zeichnet sich durch Leukopenie, Lymphocytose und Eosinophilie aus. HOFF konnte die "Vegetative Gesamtumschaltung" durch verschiedene Reize auslösen : z.B. Pyriferinjektion, Luftfüllung der Hirnventrikel, Elektroschock und auch ACTH- Injektion.

SELYE [48] beschreibt mit seinem "Allgemeinen Adaptationssyndrom" (GAS) ein weitgehend analoges Geschehen. Bei einer initialen "Alarmsituation", die der von HOFF beobachteten - jedoch inkonstanten - Vorphase gleichzusetzen wäre, soll es sich um eine kurze vagotone Phase mit Abfall der Segmentkernigen und Anstieg der Lymphocyten handeln.
Auf diese Vorphase haben in den letzten Jahren mehrere Autoren besonders hingewiesen, z.B. THEDERING und BOWING [50], WACHOLDER und BECKMANN [54], DRISCHEL und KÖNIG [18].
Auf die Alarmsituation folgt bei SELYE die Phase der "Resistenz", bei welcher nervöse und humorale Mechanismen zusammenwirken. Es ergibt sich ein Bild, welches mit der sympathikotonen Phase der Vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF identisch ist.

Auch die "Notfallsreaktion" CANNONs [11] entspricht im Grunde der "Vorphase" von HOFF und der "Alarmsituation" SELYEs.

Über die Ursache der Blutbildveränderungen werden - bezüglich der "Vorphase" - verschiedene Ansichten vertreten.
CANNON faßt sie als Folge einer Adrenalinausschüttung auf.

WALLBACH [55] nahm dagegen an, daß der Leukocytenabfall durch Zerfall in der Peripherie bedingt sei und die anschließende Leukocytose erst durch deren Zerfallsprodukte verursacht würde. Ähnliche Vorstellungen hat schon LOEWIT [40] 1892 entwikkelt. Man kann aber auch annehmen, daß es durch eine Adrenalinausschüttung bedingte vasomotorische Momente sind, die zu einer unterschiedlichen Verteilung der Leukocyten in den verschiedenen Abschnitten der Blutbahn führen. Eine periphere Gefäßkonstriktion hat ja bekanntlich eine Abnahme der Leukocyten in diesem Teil des Gefäßsystems zur Folge. Außerdem könnte eine Entspeicherung der Milz für den Anstieg der Lymphocyten verantwortlich sein. So fand KAEGI [36] ein weitgehend gesetzloses Verhalten der Leukocyten und führte dies auf eine vasomotorische Verteilungsänderung zurück.

Letztlich konnten REILLY und Mitarbeiter [45] eine gleichmäßige Reaktion auf verschiedene Reize ("agents d'agression") erzielen. Sie und auch DECOURT [12], der die Befunde als "Phénomènes de Reilly" bezeichnet, vertreten die Ansicht, daß die Reize primär das vegetative Nervensystem treffen, von dem dann alle folgenden Reaktionen ausgelöst werden.

Die Frage, welche bei den vorliegenden Versuchen gefundenen Veränderungen allein auf den direkten Einfluß des Cortisons und welche als Folge von vegetativen Regulationsmechanismen aufzufassen sind, ist bei Berücksichtigung der eben angeführten Punkte nicht einfach zu beurteilen. Zunächst kann aber hervorgehoben werden, daß trotz unterschiedlicher Grundbedingungen - ACTH- Injektion, Cortisoninjektion, stress - die Anfangsschwankungen bei allen Kurven nahezu identisch sind. Erst nach dieser initialen Phase zeigen sich Differenzen im Kurvenverlauf. Sie scheinen davon abhängig zu sein, ob das auslösende Ereignis einmal kurzfristig, mehrmals kurz hintereinander oder protrahiert einwirkt. Auf Grund der in Tabelle 9

zusammengestellten statistisch gesicherten Veränderungen läßt sich eine Reihenfolge in der Ansprechbarkeit der verschiedenen Zelltypen ableiten.

Danach reagieren mit der höchsten Wahrscheinlichkeit die Monocyten am schnellsten. Ihr Verhalten scheint von der Höhe des Cortisonspiegels im Blut direkt abhängig zu sein. Bei Dauereinfluß verschwinden sie völlig (Tabelle 7). Ob aber aus dem Befund, daß die Monocyten selbst 72 Stunden nach einer einmaligen Cortisoninjektion noch nicht wieder aufgefunden werden können, geschlossen werden darf, daß ihre Produktion oder Ausschwemmung längere Zeit blockiert ist, bleibt offen. Es wäre auch denkbar, daß etwa eine nach dem Abklingen der Cortisonwirkung überschießend einsetzende ACTH- Ausschüttung diesen leicht ansprechbaren Zelltyp in der Depression hält.

Sehr schnell werden auch die großen Lymphocyten dezimiert. Ihr Abfall liegt ausnahmslos zeitlich vor dem der kleinen Lymphocyten. Nach allgemeiner Auffassung sollen die großen Zellen die Jugendform der kleinen Lymphocyten sein.
Der Verdacht, die schnelle Ansprechbarkeit könnte eben durch diese Undifferenziertheit bedingt sein, wird durch den Befund eingeschränkt, daß sie - ebenso wie die kleinen Lymphocyten - selbst bei anhaltender Cortisonwirkung nicht vollkommen verschwinden.
Es wäre auch in Betracht zu ziehen, ob nicht der Lymphocytenfraktion anhand der normalen histologischen Technik nicht unterscheidbare (isomorphe), jedoch funktionell oder herkunftsmäßig (heterogene) vollkommen andersartige Zelltypen beigemengt sind, die sich gegenüber Cortison refraktär verhalten.

Auch DOWNEY und STASNEY [17] unterscheiden einen Typ I mit schmalem und die Typen II und III mit breitem hellem oder basophilem Plasmasaum. FRANKund DOUGHERTY [22,23] haben die Typen I und II als "stress- Lymphocyten" bezeichnet.
BRAUNSTEINER und SAILER [10] stellten fest, daß Cortison auf die "stress- Lymphocyten" eine geringere depressive Wirkung hat als auf die kleinen Lymphocyten.

Auch innerhalb der kleinen Lymphocyten trennt GRUNDMANN [30] zwei Typen, die sich bezüglich ihrer Nucleoli unterscheiden und die auf Cortison verschieden ansprechen sollen.

Besonderes Interesse beansprucht das Verhalten der eosinophilen und neutrophilen Granulocyten. Beide Zellarten sind 1/2 Stunde nach der Injektion absolut vermindert, nach 1 Stunde absolut vermehrt im peripheren Blut anzutreffen. Von diesem Zeitpunkt an fallen beide Werte wieder ab, der der Eosinophilen jedoch stärker. Zwischen der 2. und 4. Stunde verlaufen beide Kurven gegensinnig, sodaß nach vier Stunden die Eosinophilen ihr Minimum, die Neutrophilen jedoch durch abermalige periphere Anreicherung vielfach einen Höchstwert erreichen.

Die hier aufgezeigten Schwankungen entsprechen den verschiedenen Phasen der "Vegetativen Gesamtumschaltung".
Mit der "Vorphase" (HOFF), "Alarmsituation" (SELYE) oder "Notfallsreaktion" (CANNON) kann der 1/2- Stundenwert und mit der "ergotropen" (HOFF) oder "Resistenzphase" (SELYE) der 1- Stundenwert verglichen werden.
Auffallend ist jedoch, daß die sich daran anschließende "Erholungsphase" (HOFF) nach den vorliegenden Befunden sowohl zeitlich als auch quantitativ von der Einwirkungsstärke oder - dauer der 11-Oxy- Corticosteroide abzuhängen scheint.

Wie gezeigt wurde, lassen sich allein durch intraperitoneale Injektionen geringer Mengen von Kochsalzlösung oder auch nur durch eine Äthernarkose gleiche Reaktionen wie nach ACTH provozieren. Es wird daher verständlich, daß als Folge der in kurzen Intervallen gesetzten stress- Situationen - durch aufeinanderfolgende Narkose - die dritte Phase der "Vegetativen Gesamtumschaltung" ausgedehnt wird (Tabellen 5 und 6).

Umso bemerkenswerter ist der in Tabelle 7 erhobene Befund. Hier tritt die kompensatorische Leukocytose sogar erst 24 Stunden nach der einmaligen Injektion einer allerdings größeren Menge von Cortison ein, ohne daß in der dazwischen-

liegenden Zeit irgendeine neuerliche Beunruhigung der Tiere erfolgt wäre. Ob jedoch der im Rahmen einer "Gesamtumschaltung" auftretende Phasenwechsel direkt vom Cortison beeinflußt werden kann, wird erst durch weitere experimentelle Untersuchungen zu klären sein.

Auch bei den Retikulocyten ist, wenn auch mit einer größeren Variationsbreite, eine besonders zeitliche Abhängigkeit von den verschiedenen experimentellen Grundbedingungen zu erkennen. Die größere Streuung kann vielleicht mit einem unterschiedlich starken Bartonellenbefall in Zusammenhang gebracht werden, von dem so gut wie keine Laboratoriumsratte verschont bleibt. Bei bereits durch andere Faktoren gereiztem hämopoetischem System - in diesem Fall das erythropoetische System durch die parasitär bedingte Hämolyse - dürften andere Reaktionsweisen zu erwarten sein als bei unbeeinflußtem. Hiervon zeugen die in Tabelle 8 dargestellten Befunde, die letztlich offenbar nur durch die recht massive Ulcusblutung und nicht nur durch das Cortison selbst hervorgerufen wurden.

Bemerkenswert ist ferner, daß der Phasenwechsel besonders deutlich bei bestimmten Markelementen (neutrophile und eosinophile Granulocyten, Retikulocyten) zu beobachten ist. Auch die Monocyten zeigen bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen einen Ansatz dazu (Tabelle 4 : Zwischenanstieg des 1- Stundenwertes).
Man kann deshalb die im Mark auftretenden Veränderungen ursächlich zu den im peripheren Blut gefundenen Schwankungen in Beziehung setzen.

Die das Knochenmark betreffenden Veränderungen lassen sich am leichtesten aus den Werten der "Reifungszahlen" ersehen. Eine hohe Reifungszahl bedeutet, da nach BOCK [8] unreife Zellen mit dem höchsten Wert (Myeloblast = 6), reife Zellen mit den kleinsten Werten (Segmentkernige = 1) beurteilt

werden, ein Überwiegen der undifferenzierten Vorstufen. Es handelt sich aber nur um Relativzahlen bezogen auf die prozentuale Zellzusammensetzung. Bei einer registrierten Linksverschiebung kann somit nicht gesagt werden, ob sie durch eine absolute Vermehrung der unreifen oder durch eine Verminderung der reifen Zellen - etwa durch eine Ausschüttung - bedingt ist.

Wie aus den Tabellen 1o und 11 ersichtlich ist, finden sich entsprechend den Schwankungen der neutrophilen Granulocyten im peripheren Blut Veränderungen der granulopoetischen Reifungszahl. Einer peripheren Depression 1/2 Stunde nach der Injektion steht im Knochenmark eine Linksverschiebung gegenüber. Nach so kurzer Reaktionszeit wird man aber nur von einer scheinbaren Linksverschiebung, bedingt durch die Abwanderung von neutrophilen Segmentkernigen, sprechen können.
Die weiteren Veränderungen entsprechen prinzipiell dem gleichen Schema. Es ist nur auffällig, daß peripher und im Knochenmark das quantitative Ausmaß der Schwankungen nicht kongruent ist.
Die Menge der im peripheren Blut kreisenden Zellen ist jedoch von mehreren Faktoren abhängig. Dem Nachschub, der seinerseits durch den Grad der Regeneration im Mark und durch den ausgeschütteten Anteil bestimmt wird, steht der periphere Abbau, die Abwanderung ins Gewebe oder die Zurückhaltung in Speicherorganen gegenüber (WRIGHT [57]). Diese letzten Punkte entziehen sich aber bisher der exakten und besonders der quantitativen Beurteilung.

Ebenfalls auffällig und vielleicht nur durch die eben genannten, in der vorliegenden Studie nicht erfaßten Faktoren erklärbar, ist das Verhalten der eosinophilen Granulocyten im Knochenmark. Während nach vier aufeinanderfolgenden ACTH- Injektionen - innerhalb von vier Tagen - eine leichte prozentuale Vermehrung aller Vorstufen während fast der ganzen Beobachtungszeit registriert werden kann, fehlt eine signifikante Reaktion nach einmaliger Cortisongabe völlig, obgleich die Eosinophilen peripher von der vierten Stunde ab -

und noch bis zur 72. Stunde nach der Injektion - vollkommen verschwunden sind (Tabelle 11). Selbst bei den reifen Vorstufen, die bei den neutrophilen Granulocyten neben der granulopoetischen Reifungszahl die deutlichsten Schwankungen zeigen, ist während der ganzen Verlaufszeit keine signifikante Abweichung von der Norm zu verzeichnen.
Für dieses Verhalten gibt es folgende Deutungsmöglichkeiten: entweder ist der Anteil der Eosinophilen im Mark so gering, daß Schwankungen praktisch in den Bereich der Fehlergrenze fallen, oder eine gleichzeitig schnell einsetzende Regeneration kompensiert die Ausschwemmung. Eine nachweisbare Vermehrung unreifer Vorstufen konnte jedoch nicht festgestellt werden. Letztlich wäre zu erwägen, ob peripher überhaupt eine Zerstörung der eosinophilen Granulocyten stattfindet, oder ob diese nicht vielmehr zunächst aus dem Gefäßsystem abwandern und nach dem Abklingen der Cortisonwirkung wieder in den Blutstrom zurückkehren. Eine Abwanderung von Eosinophilen aus dem Blutstrom in das interstitielle Gewebe von Lunge und Dünndarm konnte von VAUGHN [53] nach Gaben von Ascaris- Extrakten und Histamin beobachtet werden. Falls die Eosinophilen auch im Retikuloendothelialen System des Knochenmarks abgefangen werden sollten, könnten sich Ausschwemmung und Einwanderung quantitativ ausgleichen.

Eine kritische Betrachtung erfordern auch die gefundenen Veränderungen bei der Erythropoese (Tabelle 1o). Es wurde schon darauf hingewiesen, daß bereits bei unbehandelten Ratten eine deutliche Rechtsverschiebung vorhanden ist. Aus den erhaltenen Werten läßt sich eine Beeinflussung des Knochenmarks durch Cortison nicht ableiten. Die stärksten Schwankungen werden kurzfristig nach Injektion von ACTH oder Cortison beobachtet. Sie beruhen jedoch vorwiegend nur auf quantitativen Änderungen der reifsten Vorstufen (K 1/16 = reife Normoblasten), die wahrscheinlich nur

ausgeschwemmt und später wieder angereichert werden. Der als Spätreaktion auftretenden peripheren Retikulocytose stehen keine entsprechenden signifikanten Änderungen im Knochenmark gegenüber.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei insgesamt 65 männlichen Ratten wurden die Reaktionen des peripheren Blutbildes und des Knochenmarks nach ein- und mehrmaliger Injektion von ACTH und Cortison sowie nach verschiedenen unspezifischen Reizzuständen untersucht.

1) Eindeutige und vermutlich vorwiegend von 11-Oxy-Corticosteroiden abhängige Reaktionen finden sich in der zeitlichen Reihenfolge ihrer Ansprechbarkeit bei den (vermutlich myelogenen) Monocyten, großen Lymphocyten, eosinophilen Granulocyten und kleinen Lymphocyten.
   Alle genannten Zellarten sind 4 Stunden nach der Reizeinwirkung zahlenmäßig reduziert.

2) Sieben Stunden nach der Einwirkung eines einmaligen geringen Reizes (z.B. 4,o IE ACTH/kg) haben sich Monocyten, kleine Lymphocyten und eosinophile Granulocyten fast wieder dem Ausgangswert genähert.
   Große Lymphocyten liegen zu diesem Zeitpunkt dagegen noch immer 6o% unter der Norm.

3) Bei wiederholten leichten Reizen - z.B. auch bei mehrmaliger Äthernarkose zur Blutentnahme - sind nach sieben Stunden auch Monocyten, kleine Lymphocyten und Eosinophile noch zur Hälfte vermindert.

4) Nach einmaliger Injektion von o,6 mg Cortison (Dexamethason) sind bereits nach einer halben Stunde alle Monocyten und nach vier Stunden alle Eosinophilen aus dem peripheren Blut verschwunden.
   Während hierbei ein kleiner Prozentsatz von kleinen und großen Lymphocyten stets erhalten bleibt - Minimum zehn Stunden nach der Injektion - sind selbst nach 72 Stunden weder Monocyten noch Eosinophile im Blut nachweisbar.

5) Die eosinophilen und neutrophilen Granulocyten reagieren bis zur zweiten Stunde nach der Injektion stets gleichsinnig. Nach 1/2 Stunde sind beide Zellgruppen im Blut absolut vermindert, nach 1 Stunde entweder absolut vermehrt oder sie zeigen zu dieser Zeit eine Restitution. Während von da ab die Eosinophilen kontinuierlich weiter abfallen, kommt es im typischen Falle 4 bis 5 Stunden nach der Injektion zu einer reaktiven Leukocytose.

6) Der Zeitpunkt der Retikulocytenkrise scheint abhängig zu sein von der Dauer oder der Intensität des gesetzten Reizes.

7) Die Veränderungen im Knochenmark erreichen nicht das Ausmaß der Schwankungen im peripheren Blut.

8) Zur Deutung der genannten Erscheinungen wird die HOFF - sche Anschauung von der "Vegetativen Gesamtumschaltung" herangezogen. Durch die hier in Äthernarkose vorgenommenen Injektionen von ACTH oder Cortison wird neben der spezifischen Wirkung eine zusätzliche stress- Situation geschaffen, die eine anfänglich ergotrope Ausrichtung bewirkt.
In der von HOFF als "Vorphase" gedeuteten Zeitspanne werden vermutlich zunächst die Eosinophilen im RES abgefangen, wobei vielleicht auch Neutrophile betroffen sind. Durch den einsetzenden Gegenregulationsmechanismus werden dann sowohl reife neutrophile Granulocyten als auch Retikulocyten aus dem Knochenmark ausgeschwemmt.

9) Während in der Folge die Zahl der Eosinophilen eindeutig von der Dauer und der Intensität der Cortisonwirkung abhängig ist, scheint die Reaktionsweise der neutrophilen Granulocyten und der Retikulocyten vermutlich mehr von Regulations- und Gegenregulationsmechanismen im Rahmen des vegetativen Phasenwechsels abhängig zu sein.

10) Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann jedoch geschlossen werden, daß die Dauer der einzelnen Phasen und die daraus resultierende Intensität der kompensatorischen Gegenregulation ebenfalls durch Cortison beeinflußt wird.

1. ASCHOFF, J.: Tierische Periodik unter dem Einfluß von Zeitgebern. Zschr. f. Tierpsych. 15(1958), 1-3o.

2. ASLING, C.W., W.O.REINHARDT und CHOH HAO LI : Effects of adrenocorticotropic hormone on body growth, visceral proportions and white blood cell counts of normal and hypophysectomized male rats. Endocrin. 48 (1951), 534-547.

3. BAKER, B.L. und D.J. INGLE : Growth inhibition in bone and bone marrow following treatment with adrenocorticotropine. Endocrin. 43 (1948), 422-429.

4. BARTA, J. : Klinische Untersuchungen über Entstehung und Praxis der Leukocytensenkungsreaktion. Z.klin.Med. 112 (193o), 186-195.

5. BEER, A.G. : Untersuchungen der vegetativen Regulation an Parabiosetieren mit besonderer Berücksichtigung der humoral-nervösen Steuerung des weißen Blutbildes. Z.exper.Med. 1o5 (1939), 53-82.

6. BEER, A.G. und G. BEDACHT : Nebenniere und Blutregulation. Kli.Wo. 2o (1941), 1ooo-1oo2.

7. BÜCHERL, E. : Einfluß der Adrenalektomie auf das weisse Blutbild der Ratte. Kli.Wo. 3o (1952), 113-115.

8. BOCK, H.E. : Das Hämomyelogramm. Kli.Wo. 18 (1939), 1565-1568.

9. BORCHARDT, W. : Neutrophile Leukocytose und Nebenniere. Kli.Wo. 7 (1928), 244o-2442.

1o. BRAUNSTEINER, H. und S.SAILER : Über Veränderungen der Leukocytengröße bei primär chronischer Polyarthritis und ihre Beeinflußung durch Cortison. Wien.Zschr.Inn.Med. 4o (1959), 1-6.

11. CANNON, W.B. : Die Notfallsfunktionen des sympathico-adrenalen Systems.
Erg.Physiol. 27 (1928), 38o-4o6.

12. DECOURT, PH. : Phénomènes de Reilly.
Etudes et Documents. Tanger 1951.
Zit. nach HOFF

13. DOUGHERTY, T.F. und A.WHITE : Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.53 (1943), 132-3

14. DOUGHERTY, T.F. und A.WHITE : Influence of adrenal cortical secretion on blood elements.
Science 98 (1943), 367-369.

15. DOUGHERTY, T.F., A. WHITE und J.H. CHASE : Relationship of the effects of adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.56 (1944), 28-29

16. DOUGHERTY, T.F. und A.WHITE : Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotrophic hormone in the regulation of lymphcytes and other cellular elements of the blood.
Endocrin. 35 (1944), 1-14.

17. DOWNEY, H. und J.STASNEY : Infectious Mononucleosis.
Part II: Haematologic studies.
J.Amer.Med.Ass. 1o5 (1935), 764-768.

18. DRISCHEL, H. und A.KÖNIG : Über das Verhalten des weißen Blutbildes und des Blutzuckers nach intravenösen Glucose- , Insulin- , Adrenalin- und Aqua dest.-Injektionen.
Zschr.Exper.Med. 128 (1956/57), 1-26.

19. ESSELIER, A.F. und K.F.WAGNER : Das verhalten der Eosinophilen im Blut und Knochenmark auf Verabreichung von ACTH.
Klin.Wschr. 3o (1952), 7o5-7o9.

2o. FARRIS, E.J. und I.Q.GRIFFITH : The rat in laboratory investigation. Philadelphia 1949. Lippincott Co..

21. FINCH, S.C. : Hematologic changes with ACTH and cortisone therapy of rheumatoid arthritis. Blood 6 (1951), 1o34-1o5o.

22. FRANK, A. und T.F. DOUGHERTY : Effect of graded amounts of epinephrine on normal and stress lymphocytes of intact and adrenalectomized mice. J.Lab.Clin.Med. 45 (1955), 485-488.

23. FRANK, A. und T.F. DOUGHERTY : The lymphocyte response to various stressors. J.Lab.Clin.Med. 45 (1955), 876-88o.

24. GEMZELL, C.A. und C.FRANKSON : The effect of ACTH on the blood level of 17- Hydroxycorticosteroids and the circulating eosinophiles in man. Acta endocrin. K'hvn 14 (1953), 2o5-213.

25. GOLDMAN, R. : The effect of ACTH on one case of Periarteriitis nodosa. Proc. of the First Clin. ACTH-Conference, p.437-446. Philadelphia 195o.

26. GORDON, A.S. : Endocrine influences upon the formed elements of blood and blood-forming organs. Recent Progr.Hormone Res.N.Y. 1o (1954) , 339-394.

27. GORDON, A.S. : Influence of hormonal factors and antimetabolites upon blood formation. J.Clin.Endocr.Springfield 16 (1956), 949-95o.

28. GROSS, R. und B. SIECKE : Über die Beziehungen zwischen Blut- und Knochenmarkswirkungen des ACTH besonders bei den eosinophilen Granulocyten. Kli.Wschr. 3o (1952), 456-462.

29. GRUBER, K. und E.OBERNDÖRFER : Hypophysen- Nebennierenrinden- System - studiert am Modell des Pyrifer-versuchs. Ärztl. Forschung 8 (1954), 523-527.

3o. GRUNDMANN, E. : Neuere Befunde über Entstehung und Bedeutung der Lymphocyten. Dtsch.Med.Wschr. 85 (196o), 741-746.

31. HALBERG, F. und P.C. ROYCE : Evaluation of maximal eosinopenia following the subcutaneous implantation of cortisone acetate in intact mice of several stocks. Arch.internat.pharmacodyn.therap. 95 (1953), 315-32o.

32. HAUS, E. und F.HALBERG : Der circadiane Adrenalcyclus und seine Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft der Nebennierenrinde. Wien.Zschr.Inn.Med. 43 (1962), 362-37o.

33. HESS, W.R. : Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel 1948. B.Schwabe. Das Zwischenhirn. Basel 1949. B.Schwabe.

34. HILLS, A.G., U.P.H.FORSHAM und C.A.FINCH : Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone in man. Blood 3 (1948), 755-768.

35. HOFF, F. : Fieber. Unspezifische Abwehrvorgänge. Unspezifische Therapie. Stuttgart 1957. Thieme.

36. KAEGI, A. : Studien und Kritik der Blutveränderung nach Adrenalin. Fol.haem.Lpz. 25 (192o), 1o7-152.

37. KRETSCHMAR, W. und CHR.JERUSALEM : Milz und Malaria. Der Infektionsverlauf (Plasmodium berghei) in splenektomierten NMRI-Mäusen und seine Deutung anhand der histopathologischen Veränderungen der Milz. Z.Tropenmed.u.Parasit.14(1963), 279-31o.

38. LANGENDORFF, H. und E.TONUTTI : Zur Regulation des weißen Blutbildes: Lymphocyten und Nebennierenrindenfunktion. Ärztl.Forschung 4 (195o), 197-2o5.

39. LARIZZA, P. : Interferenze surrenaliche nella regolazione dell'emopoiesi. Haematologica,Pavia 39(1955), 85-148.

4o. LOEWIT, M. : Studium zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892. G.Fischer.

41. NELSON, H. : Blood levels of 17- Hydroxycorticosteroids following the administration of adrenal steroids and their relation to levels of circulating leukocytes. J.Clin.Invest. 31 (1952), 843-849.

42. NETTER, A. und G.MATHE : Étude de la lymphopénie et des modifications parallèles des centres hématopoiétiques produites par la cortine chez le rat. Le Sang, Paris 2o (1949), 442-45o.

43. PILIERO, S.J., D.LANDAU und A.S.GORDON : The adrenal gland and hemopoiesis. Science 112 (195o), 559-56o.

44. QUITTNER, H. : The effect of massive doses of cortisone on the peripheral blood and bone marrow of the mouse. Blood 6 (1951), 513-521.

45. REILLY, J. : Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube degistif déterminées par l' injection peri-splanchnique de substances toxiques diverses. Cong.rend.Soc.biol.116,24(1934).

46. ROHR, K. : Das menschliche Knochenmark. Stuttgart 1960. G.Thieme.

47. SCHERMER, S. : Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1958. 2.Aufl..J.A.Barth.

48. SELYE, H. : Das Allgemeine Adaptationssyndrom und die Adaptationskrankheiten. Med.Welt 2o(1951),1-5,46-48,81-84.

49. SPEIRS, R.S. und R.K.MEYER : The effects of stress, adrenal and adrenocorticotrophic hormones on the circulating eosinophils of mice. Endocrin. 45 (1949), 4o3-429.

5o. THEDERING, F. und G.BÖWING : Über vegetative Gesamtreaktionen als unspezifische Abwehrvorgänge des Organismus und ihre Abhängigkeit von Stärke und Dauer des auslösenden Reizes. Zschr.f.ges.Inn.Med.8 (1953), 1o28-35.

51. THORN, G.W. : Test for the adrenal cortical insufficiency; response to pituitary adrenocorticotrophic hormone. J.A.M.A. 137 (1948), 1oo5-1oo9.

52. TOMPKINS, E.H. : The response of monocytes to adrenal cortical extract. J.Laborat.Clin.Med.St.Louis 39 (1952), 365-371.

53. VAUGHN, J. : The function of the eosinophile leukocytes. Blood 8 (1953), 1-15.

54. WACHOLDER, K. und A.BECKMANN : Weißes Blutbild und vegetatives Nervensystem. Klin.Wschr. 3o (1952), 1o3o-1o34.

55. WALLBACH, G. : Über einige grundsätzliche Probleme der Leukocytose. Erg.Inn.Med. 44 (1932), 434-498.

56. WESTPHAL, W., G.VOGEL und H.HASS : Zur Frage quantitativer Beziehungen von Corticotropin und verschiedenen Wirkstoffen der Nebennierenrinde zu den eosinophilen Blutzellen der nicht adrenalektomierten Ratte. Acta endocrin. K'hvn. 22 (1956),9-22.

57. WRIGHT, C.-ST., CH.A.DOAN, B.A.BOURONCLE und R.M.ZOLLINGER: Direct splenic arterial and venous blood studies in the hypersplenic syndromes before and after epinephrine. Blood 6 (1951), 195-212.

L E B E N S L A U F

Am 5.Juni 1940 wurde ich als Sohn des Landwirts Johann Rausch und seiner Frau Anna, geborene Husch, in Majos, einer kleinen Ortschaft in Ungarn, geboren. Die erste Klasse der Volksschule besuchte ich in Majos.
1947 mußten wir als Deutsche Ungarn verlassen. Wir kamen nach Österreich, wo ich drei weitere Volksschulklassen absolvierte. 1950 siedelten wir nach Deutschland um. In Fellbach besuchte ich das Friedrich-Schiller-Gymnasium und bestand am 23.Februar 1959 das Abitur.
Im November 1959 schrieb ich mich an der Universität Tübingen zum Studium der Medizin ein. Nach fünf Semestern legte ich dort das Physikum ab. Nach einem ersten klinischen Semester in Frankfurt kehrte ich nach Tübingen zurück. Hier bestand ich nach weiteren fünf Semestern das medizinische Staatsexamen am 9.Juli 1965.

Johann Rausch

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen